

# Toxizitätsprüfungen von Füllungsmaterialien am Kaninchen

G. Schmalz\*, Regensburg und U. Lamberts-Hepp, Mittenwald

Die Bedeutung der Gewebeverträglichkeit eines zahnärztlichen Werkstoffes für Güte und Dauerhaftigkeit der Restauration findet nicht zuletzt darin ihre Bestätigung, daß in nationalen und internationalen zahnärztlichen Vereinigungen adäquate Prüfmethode diskutiert und entsprechende Empfehlungen publiziert worden sind<sup>1, 15</sup>. Man ist sich in diesen Gremien heute darin einig, daß es nicht eine einzelne Methode gibt, mit der alle Materialien und alle Aspekte der Gewebeverträglichkeit geprüft werden können, sondern daß mittels einer Palette verschiedener Verfahren ein Werkstoff biologisch charakterisiert werden muß.

## Einleitung

Wir haben vorgeschlagen, dabei zwischen Toxizität auf der einen und Gewebeunverträglichkeit auf der anderen Seite zu unterscheiden<sup>43</sup>. Die Toxizität ist bedingt durch Wechselwirkungen zwischen einer chemischen Substanz, z. B. ausgelagerten Katalysatoren, und einem Rezeptor, d. h. einem hierfür empfindlichen wichtigen biologischen Makromolekül. Die Gewebeunverträglichkeit hingegen hat neben der materialeigenen Toxizität noch andere Ursachen, z. B. die Rauigkeit der Werkstoffoberfläche, Polymerisationshitze, bakterielle Zersetzung<sup>1</sup>. Entsprechend kennt man Prüfmethode zur Bestimmung gewebeirritierender Eigenschaften, sogenannte Anwendungstests, bei denen Werkstoffe so am Versuchstier appliziert werden, wie sie später am Patienten Anwendung finden. Die Toxizität hingegen wird mit anderen Methoden bestimmt. Eines dieser Verfahren ist der intramuskuläre Kaninchen-Implantationstest, der von Lawrence et al.<sup>28</sup> entwickelt und in die US-Pharmacopoe<sup>45</sup> sowie in den DIN-Normenentwurf<sup>10</sup> aufgenommen wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Reihe zahnärztlicher Zemente sowie ein Komposit mit Mikrofüller nach diesen Verfahren geprüft. Dabei sollte zugleich die Verwendbarkeit der Methode und die Toxizität der Werkstoffe untersucht werden.

## Material und Methode

Folgende Materialien wurden geprüft:

- Polyakrylatzement<sup>1</sup>
- Zinkoxideugenolzement<sup>2</sup>
- EBA-Zement<sup>3</sup>
- Zinkoxyphosphatzement<sup>4</sup>
- Steinzement<sup>5</sup>
- Kupferzement<sup>6</sup>
- mikrogefülltes Komposit<sup>7</sup>

1 Durelon, Espe GmbH, D-8031 Seefeld/Obb.; Charge Pulver: 3497, Flüssigkeit: LE 06 005

2 Eba-Zement, Optow, Teledyne Dental Products, Elk Grove, Ill. (USA); Charge Pulver: 45544, Flüssigkeit: 47159

3 Nobotec, Astra, Södertälje (Schweden); Charge Pulver: CC 1204, Flüssigkeit: CD 976

4 Havardzement, Richter & Hoffmann, Harvard Dental-Gesellschaft, D-1000 Berlin W.; Charge 954

5 Drala-Steinzement, Drala-Dental KG; D-2000 Hamburg 1, Charge Pulver: 77532, Flüssigkeit: 67901

6 Cupro-Dur, De Trey GmbH, D-6200 Wiesbaden; Charge Pulver: TG 6; Flüssigkeit: TH 1

7 Estic Microfill, Kulzer & Co. GmbH, D-6380 Bad Homburg; Charge Katalysator: 031, Base: 024

8 Zusammensetzung: PVC: 1,2 Gew.-%, Di-2-äthylhexylphthalat: 0,78 Gew.-%, Advance TM 180: 0,036 Gew.-%

9 Vitadur-Profile: Vita Zahnfabrik, D-7880 Säckingen.

Alle Materialien wurden unter praxisüblichen Bedingungen angespatelt und unter sterilen Kautelen in zylindrische Testkörper geformt. Als positive Kontrolle diente ein bekannter toxischer Polyvinylchlorid-Kunststoff<sup>8</sup>, als negatives glasiertes Porzellan<sup>9</sup>.

Den ca. 2000 g schweren Kaninchen wurden unter Narkose 5 Proben eines Testmaterials rechts der Wirbelsäule, 5 weitere eines anderen Materials links, zusätzlich 2 positive und 2 negative Kontrollen implantiert. Die Alterungszeiten der Proben (Zeit vom Beginn des Anmischens bis zur Implantation) betrugen 5 Minuten, 1 Stunde und 1 Tag.

Die Muskulatur um die Implantate wurde 7 Tage post operationem herauspräpariert. Als Kriterium für die makroskopische Auswertung diente das Vorhandensein und die Größe eines Hofes eitriger Einschmelzung um das Implantat<sup>42</sup>. Vier zufällig entnommene Gewebeproben wurden routinemäßig histologisch aufgearbeitet und je 10 ca. 6 µm dicke Schnitte mit HE gefärbt. Als Kriterien der histologischen Auswertung diente die Größe der Reaktionszone, der Grad der Nekrose sowie der Grad zellulärer Infiltration<sup>42</sup>.

Die beobachteten Reaktionen wurden im Vergleich mit den Kontrollen folgendermaßen graduiert:

- keine oder unsichere Reaktion, wie bei der negativen Kontrolle
- mäßige Reaktion, stärker ausgeprägt als bei der negativen Kontrolle, jedoch weniger stark als bei der positiven
- starke Reaktion, wie bei der positiven Kontrolle.

\* Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, Universität Regensburg



Die Ergebnisse wurden für jede Alterungszeit in Kontingenztafeln zusammengefaßt und nach dem  $\chi^2$ -Test auf Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau betrug  $\alpha = 0,01$ , bzw.  $0,05$ . Waren in einer Kontingenztafel mehrere Signifikanztests erforderlich, so erhöhte sich das Signifikanzniveau des einzelnen Tests auf  $\alpha = 0,05$ ; n bzw.  $\alpha = 0,01$ ; n. Der Einfluß der Alterungszeit auf die Toxizität wurde mittels Analyse auf Trend<sup>49</sup> geprüft.

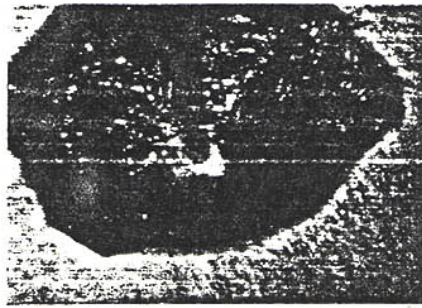


Abb. 1: Makroskopische Reaktion auf positive Kontrolle: deutlicher Hof eitriger Einschmelzung (Grad 3)

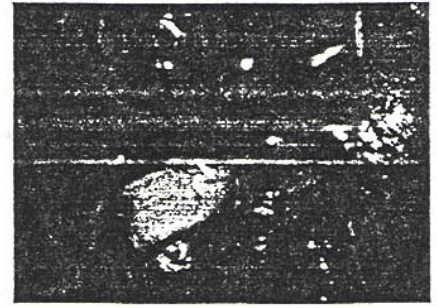


Abb. 2: Makroskopische Reaktion auf negative Kontrolle: keine Reaktion (Grad 1)

## Ergebnisse

### Makroskopische Auswertung

Die positive Kontrolle rief eine bereits makroskopisch (Abb. 1) erkennbare deutliche eitrige Einschmelzung des umgebenden Muskelgewebes, die negative Kontrolle (Abb. 2) demgegenüber keinerlei Reaktion hervor.

Bei 5 Minuten Alterungszeit (Tab. 1) bewirkten Steinzement und Komposit keine, Eba- und Zinkoxyphosphatzement eine kaum merkliche Reaktion. Dagegen ist beim Polyakrylat-, Kupfer- und vor allem beim Zinkoxideugenolzement eine deutliche Toxizität erkennbar. Die Reaktion auf Kupferzement unterscheidet sich signifikant ( $\alpha=0,05$ ) von derjenigen auf Stein und EBA-Zement. Bei einer Alterungszeit von 60 Minuten (Tab. 2) hat die Toxizität aller Materialien abgenommen, besonders jedoch beim Polyakrylat- und Zinkoxideugenolzement. Statistisch unterscheidet sich nur die Reaktion auf Zinkoxideugenolzement von derjenigen auf Zinkoxyphosphatzement ( $\alpha = 0,05$ ).

Bei eintägiger Alterungszeit (Tab. 3) finden wir einen leichten Anstieg der Toxizität des Zinkoxideugenolzementes, während die anderen Materialien keine oder nur eine geringe Reaktion hervorriefen. Statistisch besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Zinkoxideugenolzement auf der einen und Eba und Zinkoxyphosphatzement auf der anderen Seite ( $\alpha = 0,05$ ).

Bei der makroskopischen Auswertung ist ein Einfluß der Alterungszeit auf die Toxizität nur bei dem Kupferzement nachweisbar.

### Mikroskopische Auswertung

Histologisch zeigt das Gewebe um die positive Kontrolle (Abb. 3) einen dichten Wall toter Entzündungszellen und Zelltritus. Vereinzelt sind Bezirke nekrotischen Gewebes erkennbar. In der Rand-

Tab. 1: Ergebnisse der makroskopischen Auswertung bei 5 Minuten Alterungszeit

Materialien	Anz. d. Proben	makroskop. Reaktion		
		keine	mittel	stark
Polyakrylat.-Z.	10	4	6	0
EBA Zement	10	7	3	0
Zinkoxideugenol-Z.	10	0	10	0
Zinkoxyphosphat-Z.	10	9	1	0
Steinzement	10	10	0	0
Kupferzement	10	1	9	0
Komposit	10	10	0	0
pos. Kontrolle	10	0	0	10
neg. Kontrolle	10	10	0	0

Tab. 2: Ergebnisse der makroskopischen Auswertung bei 1 Std. Alterungszeit

Materialien	Anz. d. Proben	makroskop. Reaktion		
		keine	mittel	stark
Polyakrylat.-Z.	10	9	1	0
EBA Zement	10	8	2	0
Zinkoxideugenol-Z.	10	6	4	0
Zinkoxyphosphat-Z.	10	10	0	0
Steinzement	10	10	0	0
Kupferzement	10	8	2	0
Komposit	10	10	0	0
pos. Kontrolle	10	0	0	10
neg. Kontrolle	10	10	0	0

Tab. 3: Ergebnisse der makroskopischen Auswertung bei 1 Tag Alterungszeit

Materialien	Anz. d. Proben	makroskop. Reaktion		
		keine	mittel	stark
Polyakrylat.-Z.	10	8	2	0
EBA Zement	10	8	2	0
Zinkoxideugenol-Z.	10	3	7	0
Zinkoxyphosphat-Z.	10	10	0	0
Steinzement	10	10	0	0
Kupferzement	10	10	0	0
Komposit	10	10	0	0
pos. Kontrolle	10	0	0	10
neg. Kontrolle	10	10	0	0



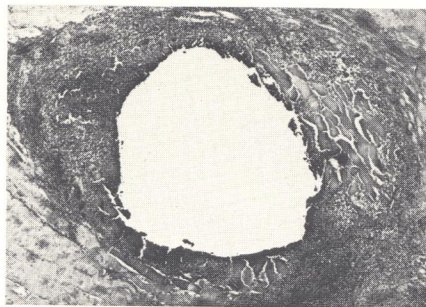


Abb. 3: Mikroskopische Reaktion auf positive Kontrolle: massive Ansammlung lebender und toter Entzündungszellen mit Nekrosen (Grad 3); Vergr.: 20 ×

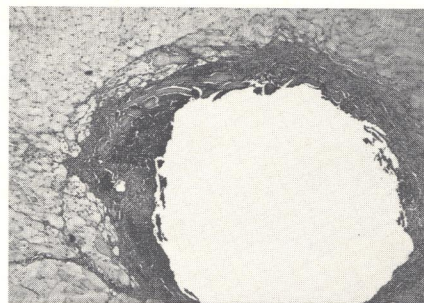


Abb. 6: Mikroskopische Reaktion auf EBA-Zement, 1 Tag Alterungszeit: deutliche Anhäufung von Entzündungszellen (Grad 2); Vergr.: 20 ×

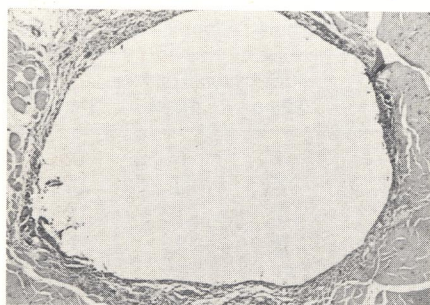


Abb. 4: Mikroskopische Reaktion auf negative Kontrolle: wenige Entzündungszellen (Grad 1); Vergr.: 20 ×

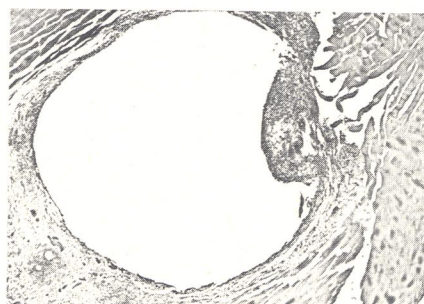


Abb. 7: Mikroskopische Reaktion auf das Komposit, 1 Tag Alterungszeit: wenige Entzündungszellen (Grad 1); Vergr.: 20 ×

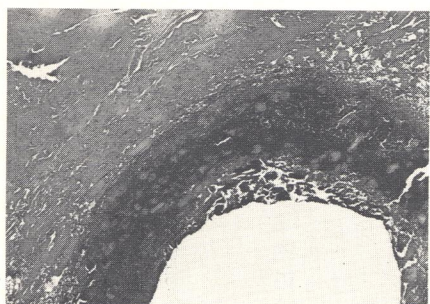


Abb. 5: Mikroskopische Reaktion auf Zinkoxydeugenolzement, 1 Std. Alterungszeit: massive Ansammlung lebender und toter Entzündungszellen mit Nekrosen (Grad 3); Vergr.: 20 ×

zone zur gesunden Muskulatur hin sind hauptsächlich neutrophile, aber auch eosinophile Leukozyten vorhanden. Demgegenüber sind bei der negativen Kontrolle (Abb. 4) neben einer dünnwandigen, bindegewebigen Einscheidung nur verstreute neutrophile und eosinophile Leukozyten – als Reaktion auf das Operationstrauma – erkennbar.

Die Gewebereaktion auf Zinkoxydeugenolzement bei einer Stunde Alterungszeit (Abb. 5) ist nur unwesentlich geringer als

bei der positiven Kontrolle und entspricht daher Reaktionsgrad 3.

Das histologische Bild nach Implantation von Ebazement bei einem Tag Alterungszeit (Abb. 6) ist durch einen dichten Wall toter und lebender Zellen gekennzeichnet, zwischen denen Bezirke nekrotischen Muskelgewebes erkennbar sind. Im Vergleich zur positiven Kontrolle ist der Reaktionshof jedoch deutlich geringer (Grad 2).

Das Komposit rief bei einem Tag Alterungszeit (Abb. 7) nur eine sehr geringe, mit der negativen Kontrolle vergleichbare Reaktion (Grad 1) hervor.

Die Zusammenstellung der histologischen Befunde läßt erkennen, daß bei 5 Minuten Alterungszeit (Tab. 4) das Komposit nicht, Kupfer- und Zinkoxydeugenolzement dagegen deutlich toxisch sind. Die Reaktion auf Polyakrylatzement ist signifikant geringer als diejenige auf Zinkoxydeugenol-, Zinkoxyphosphat- und Kupferzement ( $\alpha = 0,01$ ). Auch zwischen Ebazement und dem Komposit bestehen signifikante Unterschiede, zwischen Kupfer und Zinkoxydeugenolzement hingegen nicht ( $\alpha = 0,05$ ). Nach 60 Minuten Alterungszeit (Tab. 5) hat bei allen Materialien – mit Ausnahme des Polyakrylat-

zementes – die Toxizität nachgelassen. Das Komposit ist signifikant ( $\alpha = 0,05$ ) weniger toxisch als Zinkoxyphosphat- und Steinzement.

Bei einem Tag Alterungszeit (Tab. 6) besteht zwischen Zinkoxyphosphatzement und der negativen Kontrolle kein signifikanter Unterschied. Gleiches gilt zwischen Zinkoxydeugenol- und Kupferzement ( $\alpha = 0,05$ ). Steinzement hingegen wirkt signifikant ( $\alpha = 0,01$ ) toxischer als die negative Kontrolle.

Bei Zinkoxydeugenol- und Steinzement kann ein geringer Einfluß der Alterungszeit auf die Toxizität vermutet werden, beim Zinkoxyphosphatzement ist sie statistisch nachweisbar.

## Diskussion

### Materialien

Polyakrylatzemente wurden als nicht hämolysierend und eiweißfälegend beschrieben<sup>29, 36</sup>. Nach subkutaner Implantation in der Ratte<sup>3, 46</sup> nahm die Toxizität mit zunehmender Liegezeit im Gewebe ab. In tiefen Kavitäten an Katzen- und Affenzähnen bewirkte Polyakrylatzement bei geschlossener Dentindecke keinerlei Entzündung der Pulpa<sup>2, 25, 46</sup>, bei direktem Kontakt zur Pulpa jedoch zellige Infiltration mit Abszeßbildung<sup>16</sup>. An menschlichen Zähnen wurde bei geschlossener Dentindecke keine pulpaalterierende Wirkung von Polyakrylatzement beobachtet<sup>7</sup>. Das Einzementieren von Kronen mit Polyakrylatzement ist für den Patienten weniger schmerzhaft als mit Zinkoxyphosphatzement.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen insgesamt für die makroskopische Auswertung eine nur anfängliche, bei der mikroskopischen Auswertung jedoch bleibende mäßige toxische Eigenschaften des Materials auf. Übereinstimmung läßt sich somit im allgemeinen mit ähnlichen Untersuchungen zur Toxizität herstellen, jedoch sind Diskrepanzen mit Ergebnissen aus Anwendungstests und klinischen Beobachtungen erkennbar. Als Ursache kann die Abhängigkeit der Konzentration eluierter Zinkionen vom Phosphatgehalt im Medium<sup>36</sup> angesehen werden.

Zinkoxydeugenolzemente haben sich sowohl *in vitro*<sup>20, 30</sup> als auch nach subkutaner Implantation in der Ratte<sup>3, 32, 39, 46</sup> als toxisch erwiesen, wobei die Toxizität mit zunehmender Alterungszeit nachließ. Dies entspricht unseren Ergebnissen. Als Ursache müssen Zinkionen, Kolopho-



nium, Gerbsäure und desinfizierende Zusätze als Bestandteile des Pulvers sowie Eugenol als Bestandteil der Flüssigkeit angesehen werden. Eine Diskrepanz besteht zwischen den vorliegenden Ergebnissen und der bekannten sehr guten Pulpaverträglichkeit in tiefen Kavitäten bei geschlossener Dentindecke<sup>24,33</sup>.

Als Ursache für dieses widersprüchliche Verhalten können Konzentrationsunterschiede des biologisch aktiven eluierten Eugenols<sup>34</sup> angenommen werden. Da dieses ätherische Öl kaum wasserlöslich ist, wird selbst eine kurze Diffusionsstrecke, wie es mit einer Schmierschicht bedecktes Dentin darstellt, zu einem starken Konzentrationsabfall führen. Somit ist die effektive Konzentration bei direktem Gewebekontakt um ein Vielfaches höher als nach Diffusion. Da chemisch-toxische Reaktionen jedoch in der Regel dosisabhängig verlaufen, lassen sich damit die beobachteten Unterschiede erklären. Dafür spricht, daß bei eröffneter Pulpa eine Gewebeschädigung durch Zinkoxid/Eugenol beobachtet<sup>6,8</sup> wurde.

Die Flüssigkeit des EBA-Zementes enthält 62,5% o-Äthoxybenzoesäure zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften. Bei den vorliegenden Ergebnissen verhält sich EBA-Zement in allen Fällen weniger toxisch als der Zinkoxideugenolzement. Dies kann u. a. mit der von Welker und Neupert<sup>47</sup> beschriebenen geringen Löslichkeit der EBA-Zemente erklärt werden.

Bei Zinkoxyphosphatzement wurde nach in vitro- und in vivo-Untersuchungen<sup>4,23,31</sup> über eine deutliche alterungsabhängige Toxizität berichtet. Nach Applikation von Zinkoxyphosphatzement bei Hundezähnen wurde ein moderate<sup>5,21</sup>, von anderen Autoren<sup>14</sup> keine Pulpaschädigung beobachtet. An menschlichen Zähnen wurden unterschiedliche Pulpreaktionen auf Zinkoxyphosphatzement beschrieben<sup>5,25</sup>. Langeland<sup>27</sup> konnte keine Pulpaschädigung durch Zinkoxyphosphatzement beim Einzementieren von Kronen nachweisen, wenn der Zahn zuvor atraumatisch (Präparation, Dentinversorgung) behandelt wurde.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen nur eine anfängliche, später kaum mehr zu beobachtende Toxizität, wobei besonders das alterungsabhängige Nachlassen der Toxizität in Übereinstimmung mit der Literatur steht. Als Ursache für dieses biologische Verhalten kann die Eigenschaft des Zinkoxyphosphatzementes angesehen werden, eine Azidose des umgebenden Milieus zu bewirken<sup>18,29</sup>, obwohl auch die Toxizität eluierter Substanzen eine Rolle spielt<sup>47</sup>.

Tab. 4: Ergebnisse der mikroskopischen Auswertung bei 5 Minuten Alterungszeit

Materialien	Anz. d. Proben	makroskop. Reaktion		
		keine	mittel	stark
Polyakrylat.-Z.	40	22	18	0
EBA Zement	40	25	15	0
Zinkoxideugenol-Z.	40	3	37	0
Zinkoxyphosphat-Z.	40	11	29	0
Steinzement	40	22	18	0
Kupferzement	40	9	31	0
Komposit	40	38	2	0
pos. Kontrolle	40	0	0	40
neg. Kontrolle	40	40	0	0

Tab. 5: Ergebnisse der mikroskopischen Auswertung bei 1 Std. Alterungszeit

Materialien	Anz. d. Proben	makroskop. Reaktion		
		keine	mittel	stark
Polyakrylat.-Z.	40	20	20	0
EBA Zement	40	28	12	0
Zinkoxideugenol-Z.	40	12	28	0
Zinkoxyphosphat-Z.	40	33	7	0
Steinzement	40	30	10	0
Kupferzement	40	10	30	0
Komposit	40	40	0	0
pos. Kontrolle	40	0	0	40
neg. Kontrolle	40	40	0	0

Tab. 6: Ergebnisse der mikroskopischen Auswertung bei 1 Tag Alterungszeit

Materialien	Anz. d. Proben	makroskop. Reaktion		
		keine	mittel	stark
Polyakrylat.-Z.	40	22	18	0
EBA Zement	40	25	15	0
Zinkoxideugenol-Z.	40	10	30	0
Zinkoxyphosphat-Z.	40	38	2	0
Steinzement	40	29	11	0
Kupferzement	40	15	25	0
Komposit	40	40	0	0
pos. Kontrolle	40	0	0	40
neg. Kontrolle	40	40	0	0

Silikophosphatzemente waren in vitro toxisch<sup>29</sup>, was unsere Ergebnisse nur zum Teil bestätigen. Übereinstimmend mit der Literatur läßt die Reaktionsintensität mit zunehmender Alterungszeit nach<sup>9</sup>.

Kupferhaltige Zemente erwiesen sich in vitro als äußerst toxisch<sup>22</sup>, was unsere Ergebnisse bestätigen. Da Kupferzement keine pH-Wert-Erniedrigung des umgebenden Kulturmediums bewirkt<sup>22</sup>, rührt die Toxizität wahrscheinlich von ausge-laugten Kupferionen<sup>40</sup> her. Auch am Ver-

suchstier wurde meist über pulpaschädigende Wirkungen berichtet<sup>11,18</sup>, obwohl auch gegenteilige Berichte vorliegen<sup>35,37</sup>.

Ein vergleichbares Komposit bewirkte am Kaninchen keinerlei lokale Gewebeschädigung<sup>19</sup>. Am Affenzahn wurde nach Applikation eines ebenfalls mikrogefüllten Komposits eine nur sehr geringe Pulpareaktion beobachtet<sup>38</sup>. Diese Berichte stehen im Einklang mit den gefundenen Ergebnissen.



## Testmethoden

Wie bereits mehrfach beschrieben<sup>17, 42</sup>, ist die makroskopische Beurteilung wesentlich weniger empfindlich als die mikroskopische und daher als alleinige Auswertungsmethode unzureichend.

Die im histologischen Bild zu beobachtende Eosinophilie ist eine Eigenart der Kaninchenmuskulatur<sup>17, 42</sup> und läßt daher Rückschlüsse auf ein mögliches allergenes Verhalten der Prüfsubstanz nach dem heutigen Wissen nicht zu.

Die statistische Bearbeitung der mikroskopischen Auswertung ist nicht ohne Probleme, da Bindungen zwischen den Ergebnissen nicht auszuschließen sind. Eine Erhöhung der histologisch aufzubereitenden Proben von 4 auf 10 wäre daher wünschenswert, auch wenn dadurch der Aufwand wesentlich vergrößert wird. Dadurch ließen sich u. U. auch die Diskrepanzen im relativen Toxizitätsverhalten von Polyakrylat- und Zinkoxyphosphatzement bei makroskopischer und mikroskopischer Auswertung vermeiden.

Vergleicht man die nach der vorliegenden Methode erarbeiteten Ergebnisse mit solchen aus der Literatur, so läßt sich in vielen Fällen im Trend eine gute Übereinstimmung mit anderen Toxizitätstests erkennen, wobei Ausnahmen auf Unterschiede in der Materialverarbeitung (Alterungszeit, Mischungsverhältnis, unterschiedliche Chargennummer) zurückgeführt werden können. Insbesondere in solchen Fällen, in denen die Toxizität der Proben mit zunehmender Alterungszeit abnimmt, sind Übereinstimmungen erkennbar.

Im Vergleich mit Anwendungstests müssen in einigen Fällen Diskrepanzen zwischen den vorliegenden Ergebnissen und solchen aus Anwendungstests bzw. nach Untersuchungen am Patienten festgestellt werden, in anderen Fällen sind Parallelen erkennbar. *Eine direkte Übertragung von Ergebnissen aus Toxizitätstests auf die Situation im Munde ist deshalb nicht möglich.* Wir haben daher vorgeschlagen<sup>43</sup>, die Ergebnisse bei einer Toxizitätsprüfung nur im Sinne einer Werkstoffcharakterisierung, vergleichbar einer physikalischen Materialkonstanten, anzusehen, die uns zwar wichtige Informationen über die biologische Aktivität des verwandten Werkstoffes liefert, jedoch nicht darüber entscheiden kann, ob ein Material für die Verwendung am Patienten geeignet ist oder nicht.

Eine solche Information ist z. B. die Tatsache, daß ein Material wie Zinkoxyphos-

phatzement im Sinne einer relativen Toxizitätsanalyse mit zunehmender Liegezeit biologisch inerte wird. Gleiches gilt für die Abhängigkeit der Toxizität vom Mischungsverhältnis und von der Güte der Durchmischung, was in anderen Untersuchungen mit Toxizitätstests gezeigt werden konnte<sup>41</sup>.

Zudem lassen sich durch Kombination mit chemischen Analyseverfahren u. U. die Ursachen der Toxizität eines spezifischen Präparates aufdecken. Diese Kenntnis hilft bei der Entscheidung, ob ein neues Material für die routinemäßige Verwendung am Patienten freigegeben werden darf oder nicht<sup>44</sup>.

Um dies beurteilen zu können, muß sowohl Wirksamkeit als auch eine mögliche Unverträglichkeit bekannt sein und gegeneinander abgewogen werden<sup>41</sup>. Neben den damit verbundenen wissenschaftlichen Problemen bestehen heute technische Schwierigkeiten bei der Durchführung der vom Arzneimittelgesetz verlangten Prüfungen, da weder personalmäßig noch räumliche Kapazitäten vorhanden sind, diese im Vergleich zum physikalischen Experiment wesentlich zeit-, personal- und kostenaufwendigere Untersuchungen durchzuführen. Nur durch vereinte und konzentrierte Bemühungen der beteiligten Berufsorganisationen erscheint es möglich, auf diesem Gebiet Fortschritte zu erzielen.

## Zusammenfassung

Die akute unspezifische Toxizität verschiedener zahnärztlicher Zemente und eines mikrogefüllten Komposits wurde nach unterschiedlichen Alterungszeiten der Proben vor Versuchsbeginn mit dem intramuskulären Implantationstest am Kaninchen untersucht.

Zemente verhielten sich direkt nach dem Anmischen toxisch, was jedoch nach 1 Tag Alterungszeit deutlich nachließ. Das Komposit lag in der von ihm bewirkten Gewebereaktion weit unter denjenigen auf die Zemente und entsprach derjenigen auf die negative, d. h. bekanntermaßen nicht toxische Kontrolle. Auch mit zunehmender Alterungszeit zeigt sich dabei keine Veränderung.

Unsere Ergebnisse stehen weitgehend im Einklang mit Berichten zur Prüfung der lokalen Toxizität durch andere Methoden. Diskrepanzen konnten jedoch in einigen Fällen zu Ergebnissen aus Anwendungstests festgestellt werden. Der intramuskuläre Implantationstest ist daher u. E. als Standardverfahren zur Erfas-

sung der lokalen Toxizität fester Werkstoff geeignet. Anwendungstests, bei denen die Werkstoffe entsprechend ihrem späteren Einsatz am Patienten auch am Versuchstier geprüft werden, können und sollen jedoch auch nicht durch ein solches Verfahren ersetzt werden. Methoden zur Bestimmung der lokalen Toxizität liefern allein eine Materialkonstante, vergleichbar einer physikalischen Meßgröße.

## Literatur:

- 1 American Dental Association; ANSI/ADA: Document No. 41 for recommended standard practices for biological evaluation of dental materials – J. Amer. dent. Ass. 99, 637 (1979)
- 2 Auvenshine, R. C. and Eames, W. B.: Pulpal response of monkeys to modifications of a bisphenol-a composite resin and cement – J. dent. res. 51, 1062 (1972)
- 3 Beagrie, G. S., Main, J. H. P. and Smith, D. C.: Inflammatory evoked by zinc polycarboxylate and zinc eugenate cements – Brit. dent. J. 32, 351 (1972)
- 4 Boyd, B. and Mitchell, D. F.: Reaction of subcutaneous connective tissue of rats to implanted dental cements – J. prosth. Dent. 11, 174 (1961)
- 5 Brännström, M. and Nyborg, H.: Dentine and pulpal response – IV. Pulp reaction to zincoxyphosphate cement – Odont. Revy 11, 37 (1960)
- 6 Brännström, M. and Billberg, B.: Pulp changes beneath temporary filling with pharmatec and zinc-oxide-eugenol. Comparative histologic study – Odont. Revy 18, 17 (1967)
- 7 Brännström, M. and Nyborg, H.: Pulpal reaction to polycarboxylate and zincphosphate cements used with inlays – J. Amer. dent. Ass. 94, 308 (1977)
- 8 Carbrini, R. L., Maisto, A. O. and Manfredi, E. E.: Histochemical study of pulp healing – Oral Surg. 13, 868 (1960)
- 9 Dahl, B. L., Tronstad, L. and Spangberg, L.: Biological tests of a silicophosphate cement – J. oral Rehab. 2, 249 (1975)
- 10 DIN-Normenausschuß – Dental; AA Biologische Materialprüfung, Westliche 56, D-7350 Pforzheim
- 11 Dixon, R. A.: Histopathological changes in pulpa and dentin under different filling materials – J. Amer. Coll. Dent. 1, 57 (1934)
- 12 Ehmer, D. und Welker, D.: Untersuchungen der abdichtenden, bakteriestatischen, hämolytischen und eiweißfällenden Eigenschaften von Phosphat-, EBA- und Polyakrylatzementen – Dtsch. Stomat. 22, 328 (1972)
- 13 Everitt, B. S.: The analysis of contingency tables – Chapman and Hall, London 1977, p. 39, 63
- 14 Fasoli, G.: Silikat-zemente und Pulpaveränderungen – Z. Stomat. 22, 225 (1974)
- 15 Fédération Dentaire Internationale: Recommended standard practices for biological evaluation of dental materials – (Ed. J. W. Stanford) – Int. dent. J. 30, 140 (1980)
- 16 Fesseler, A., Fetterrol, D. und Reiss, H.: Mechanische und histologische Untersuchungen über Durelon – Dtsch. zahnärztl. Z. 26, 241 (1971)
- 17 Fritz, H.: Über die vom Reaktorsystem abhängige Toxizität dentaler Autopolymerisate. Eine biologische Prüfung durch Implantation in die Kaninchenmuskulatur – Med. Diss. Tübingen, 1977
- 18 Harvey, W., Le Brocq, L. D. and Rakowski, L.: The acidity of dental cements – Brit. dent. J. 77, 89 (1944)
- 19 Hazelton Lab. America Inc., Vienna, Va. (USA): Muscle implant study in rabbits – Durafill, Final report 1981
- 20 Hensten-Pettersen, A. and Helgeland, K.: Evaluation of biologic effects of dental materials using four different cell culture techniques – Scand. J. dent. Res. 85, 291 (1977)



21 James, V. E. and Schour, I.: Early dental and pulpal changes following cavity preparations and filling materials in dog – Oral Surg. 8, 1305 (1955)  
 22 Kawahara, H., Yamagami, A. and Nakamura, M.: Biological testing of dental materials by means of tissue culture – Int. dent. J. 18, 443 (1968)  
 23 Keresztesi, K. and Kellner, G.: The biological effect of root filling materials – Int. dent. J. 16, 222 (1966)  
 24 Klötzer, W. T. and Langeland, K.: Tierexperimentelle Prüfung von Materialien und Methoden der Kronen- und Brückenprothetik – Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 83, 163 (1973)  
 25 Klötzer, W. T., Rosendahl, R. und Riethe, P.: Komposit-Füllungsmaterialien im Tierversuch – Dtsch. zahnärztl. Z. 32, 367 (1977)  
 26 Langeland, K.: Pulp reactions to resin cements – Acta odont. scand. 13, 239 (1956)  
 27 Langeland, K.: Pulpreaktionen bei Verwendung von Resinzentementen – Dtsch. zahnärztl. Z. 12, 602 (1957)  
 28 Lawrence, W. H., Mitchell, J. L., Guess, W. L. and Autian, J.: Toxicity of plastics used in medical practice. I. Investigation of tissue response in animals by certain unit packed Polyvinylchloride administration devices – J. Pharm. Sci. 52, 958 (1963)  
 29 Leirskar, J. and Helgeland, K.: Toxicity of some dental cements on a cell culture system – Scand. J. dent. Res. 85, 471 (1977)  
 30 Maizumi, H. und Sauerwein, E.: Die Wirkung verschiedener Vitalerhaltungs- und Wurzelfüllmittel auf Gewebekulturen – Dtsch. zahnärztl. Z. 17, 1628 (1962)

31 Matsui, A., Buonocore, M., Sayegh, F. S. and Yamaki, M.: Reactions to implants of conventional and new dental restorative materials – J. Dent. Child. 34, 316 (1967)  
 32 Mjör, I. A. and Tronstad, L.: Experimentally induced pulpitis – Oral Surg. 34, 101 (1972)  
 33 Mjör, I. A. and Tronstad, L.: The healing of experimentally induced pulpitis – Oral Surg. 38, 115 (1974)  
 34 Molnar, E. J.: Residual eugenol from zinc oxide-eugenol compounds – J. dent. Res. 46, 645 (1967)  
 35 Müller, G.: Füllungsmaterialien vom histologischen Gesichtspunkt, zugleich Erfahrungen mit Cupro Dur – Zahnärztl. Welt 73, 200 (1964)  
 36 Peters, W. J., Jackson, R. W., Iwano, K. and Smith, C. C.: The biological response to zinc polyacrylate cement – Clin. Orthop. and rel. Res. 88, 228 (1972)  
 37 Pilz, W.: Histologische Studien über die durch Fremdkörper beeinflusste periapikale Wundheilung nach operativer Wurzelbehandlung – Dtsch. zahnärztl. Z. 11, 11 (1956)  
 38 Riethe, P., Rotgans, J. und Schmalz, G.: Tierexperimentelle Prüfungen mit einem neuen Füllungsmaterial (Isocap) – Dtsch. zahnärztl. Z. 33, 609 (1978)  
 39 Roydhouse, R. H. and Weiss, M. E.: Tissue reaction to restorative materials – J. dent. Res. 43, 807 (1964)  
 40 Schmalz, G.: Ein Vergleich zweier Elutionsverfahren zur biologischen Materialprüfung – Dtsch. zahnärztl. Z. 33, 850 (1978)  
 41 Schmalz, G.: Die Gewebeverträglichkeit zahnärztlicher Materialien – Möglichkeiten einer standar-

disierten Prüfung in der Zellkultur – G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1981  
 42 Schmalz, G. und Schmalz, Ch.: Toxicity on dental filling materials – Int. dent. J. 31, 185 (1981)  
 43 Schmalz, G.: Die Bedeutung von Screening-Tests zur biologischen Werkstoffprüfung – Dtsch. zahnärztl. Z. 37, 829 (1982)  
 44 Smyth, D. H.: Alternativen zu Tierversuchen – Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1982  
 45 The United States Pharmacopoe XVIII, Biological tests – Plastic containers. Mark Publishing Co., Easton, Pa., 926 (1970)  
 46 Truelove, E. L., Mitchell, D. F. and Philipps, R. W.: Biologic evaluation of carboxylate cement – J. dent. Res. 50, 166 (1971)  
 47 Welker, D. und Neupert, G.: Vergleichende In-vitro-Studie zellulärer Reaktionen auf lösliche Bestandteile von EBA- und Phosphatzement – Dtsch. zahnärztl. Z. 30, 522 (1975)

#### Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. G. Schmalz, Universitätsstr. 31  
 Postfach, 8400 Regensburg, Dr. U.  
 Lamberts-Hepp, Ludwig Murr-Str. 35,  
 8021 Mittenwald

## Übersicht über das Arbeitsmittel- und Werkstoffangebot '83

*Die vier Hühig-Publikationen für die zahnmedizinisch-zahntechnische Fachwelt bieten während der nächsten Monate einen umfassenden Überblick über das gegenwärtige Arbeitsmittel- und Werkstoffangebot auf dem internationalen Dentalmarkt.*

### ZWR – Das Deutsche Zahnärzteblatt

ZWR 7/83: XXII. IDS '83 mit einer Sachgruppenanalyse Sektion „Arbeitsmittel + Werkstoffe“: IDS-Neuheiten

ZWR 8/83: Thema des Monats „EDV in der Zahnarztpraxis“ mit dem IDS-Computerangebot '83 – Revue „XXII. IDS '83“ mit einer Schwerpunkt- und Tendenzanalyse Sektion „Arbeitsmittel + Werkstoffe“: IDS-Neuheiten

ZWR 9/83: Revue „XXII. IDS '83“ mit einer Analyse der Behandlungsplatzausrüstung („Ausrüstungskonzepte '83“) Sektion „Arbeitsmittel + Werkstoffe“: Schwerpunktthema „Einzelkronen“

ZWR 10/83: Revue „Das Bearbeiten von zahntechnischen Werkstücken“ mit einer Übersicht über Instrumente und andere Arbeitsmittel Sektion „Arbeitsmittel + Werkstoffe“: IDS-Neuheiten für die Zahn-, Mund- und Prothesenhygiene

ZWR 11/83: Thema des Monats „Zahnärztliche Präparationstechnik“ („Soll + Haben“) Revue: „Füllungsmaterialien“ (Komposits, Glas-Ionomerzemente, Amalgam) Sektion „Arbeitsmittel + Werkstoffe“: IDS-Neuheiten (Produktinformationen zu den beiden genannten Themen)

### Zahnarzt Journal

ZJ 3/83: Report: IDS '83 aktuell: Zahlen – Fakten – Ereignisse, Porträt „München und unsere Fachwelt“ Informationsübersicht: IDS '83 + Zahntechnik“

ZJ 4/83: Report: „Die deutsche Dental-Industrie und die XXII. Internationale Dental-Schau in München“ (Eine Quintessenz) Informationsübersicht: IDS '83 + Infektionsschutz

### ZMF/ZMV – Zeitschrift für die berufserfahrene Zahnarzthelferin

ZMF/ZMV/ZH 3/83: „XXII. Internationale Dental-Schau '83 – Für die Zahnarzthelferin gesehen“ Sektion „Praxisinformationen“ mit einer Neuheitenübersicht

ZMF/ZMV/ZH 4/83: Thema im Blickpunkt „Praxisverwaltung und -organisation mit und ohne EDV“ Sektion „Praxisinformationen“ mit IDS-Neuheiten für die Arbeit der ZMF

### Modern Dentalab

MDL 6/83: XXII. International Dental Show '83: A comprehensive report Product information: New devices for dental laboratory work

MDL 7/83: Trends in dental laboratory technology – The XXII. IDS '83 a signal for new developments? Product information: New material for dental laboratory technology